



TITLE:

## D-11 霊長類における組織特異的 DNAメチル化機構の解明

AUTHOR(S):

福田, 湊; 一柳, 健司; 佐々木, 裕之

---

CITATION:

福田, 湊 ...[et al]. D-11 霊長類における組織特異的DNAメチル化機構の  
解明. 霊長類研究所年報 2012, 42: 122-123

ISSUE DATE:

2012-10-04

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/171511>

RIGHT:

である。

今回の研究では、通常酸素下、低酸素下、再酸素下における sGC stimulator による等尺性の張力変化をマグヌス法に準じて記録した。なお、sGC stimulator とは NO の作用点である可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) を NO 非依存的に活性化する薬物である。その結果、低酸素あるいは再酸素暴露により、sGC stimulator による冠状動脈拡張作用は有意ではないものの減弱する傾向を示した。本研究結果は、低酸素あるいは再酸素に暴露された冠状動脈では、sGC にも何らかの変化が生じている可能性を示唆している。

今年度は共同利用・共同研究の初年度であり、成果を発表するまでには至っていない。本成果は、来年度以降に発表していく予定である。

#### D-9 哺乳類における咀嚼リズムと体重における相対成長の関係

長峯康博 (日本歯科大新潟・院・矯正), 寺田員人 (日本歯科大新潟・矯正), 佐藤義英 (日本歯科大新潟・生理)  
所内対応者: 平崎鋭矢

咀嚼リズムは、脳幹に存在する中枢性パターン発生器により形成されると考えられている。しかしながら、そのリズムの規定因子は明らかになっていない。過去の研究から、咀嚼リズムは体重と関係があることが報告されており、下顎運動は顎関節を中心としたテコの運動である。そこで本研究は、咀嚼リズムと体重の関係を再検討し、咀嚼リズムと下顎骨形態の関係を探索した。

デジタルカメラで咀嚼時の霊長類を撮影した。餌を摂食してから嚥下するまでの最も安定した 4 回の咀嚼を抽出し、平均を求め各個体の咀嚼リズムとした。対象動物の体重は文献を引用した。また下顎骨標本をカメラで撮影し、画像上で下顎骨長径と下顎骨の重心の位置を求めた。そして下顎頭から下顎骨重心のまでの距離と下顎頭から下顎第一大臼歯までの距離を計測し、種間で比較検討した。

咀嚼リズムと体重、下顎骨長径、下顎頭から下顎骨重心までの距離および下顎頭から下顎第一大臼歯までの距離との間には、正の相関が認められた。しかしながら、テコの原理に関する下顎骨形態 (下顎頭から下顎骨重心までの距離および下顎頭から下顎第一大臼歯までの距離) は、種間における違いは認められなかった。

これらのことから、咀嚼パターン発生器により形成される咀嚼リズムは、体重によって規定されている可能性があり、下顎骨形態との関連は小さい事が示唆された。

#### D-10 類人猿の神経伝達関連遺伝子の多様性解析

村山美徳 (京大・野生動物) 所内対応者: 郷康広

本研究では、ヒトで報告されている性格に関与する遺伝子の相同領域を類人猿で解析し、種間の塩基配列比較や、個体の性格評価との関連解析を行って、飼育や繁殖に活用する情報を得ることを目指している。関連性の解析には多数の試料が必要なため、GAIN を通じて飼育類人猿の試料提供を依頼し、比較可能なデータの蓄積を目指している。23 年度はチンパンジー 3、ニシローランドゴリラ 2、オランウータン 1、フクロテナガザル 1 の計 7 個体の試料提供を受け、DNA を抽出した。そのうちゴリラについて、ヒトの性格、特に不安や攻撃性との関与が報告されている神経伝達およびホルモン伝達関連の 5 遺伝子 (パソプレシン受容体、モノアミンオキシダーゼ A、モノアミンオキシダーゼ B、セロトニントランスポーター、アンドロゲン受容体) 8 領域を比較した。その結果、ニシローランドゴリラの国内飼育 14 個体では、8 領域すべてで多型が見られた (平均対立遺伝子数 3.8、平均ヘテロ接合体率 0.517)。野生のニシローランドゴリラおよびマウンテンゴリラと比較したところ、対立遺伝子頻度の差異が見いだされた。飼育個体間で差が大きいことから、性格との関連解析のマーカーとして有効であると考えられる。また種間差については、行動や社会の種差にもとづいて解釈できるかもしれない。今後は個体数、候補遺伝子数を増やして、性格のマーカーとなる遺伝子を探索する予定である。

#### D-11 霊長類における組織特異的 DNA メチル化機構の解明

福田溪, 一柳健司, 佐々木裕之 (九州大・生医研) 所内対応者: 郷康広

DNA メチル化は代表的なエピジェネティックな機構の一つで、表現型多様性に関与することが知られている。そのため、ヒトとチンパンジーの進化におけるエピジェネティックな機構の役割を解明するには良い対象である。我々はこれまでにヒトとチンパンジー (霊長類研究所の飼育個体) の末梢血白血球における DNA メチル化比較研究を行い、染色体 21、22 番上に 16 カ所のメチル化差異領域を同定していた。

メチル化差異が発生のどの時期に形成されるかを調べることで、メチル化差異の形成基盤の一端が明らかになると期待し、本研究では末梢血白血球におけるメチル化差異領域のメチル化を他組織 (脾臓、膵臓、大脳、精巣、精子) でも調べた。チンパンジーの組織サンプルは大型類人猿情報ネットワーク (GAIN) およびサンクチュアリ宇土から分与して頂いたものを利用した。メチル化解析の結果、ほとんどのメチル化差異は末梢血白血球特異的であることがわかった。このことは、メチル化差異は主に発生後期に形成されることを示唆している。しかしながら、メチル化を調べた領域は非常に限られているので、今回の結果がゲノムワイドでも当てはまるのかを明らかにするためには、より網羅的な解析が必要である。

現在、高速シーケンサーを用いてヒトとチンパンジーの末梢血細胞のメチル化をゲノムワイドに比較しているため、今後は他組織のメチル化も同様に解析する予定である。

<学会発表>

#### D-12 脂質を標的としたサル免疫システムの解明

杉田昌彦, 森田大輔 (京都大・ウイルス研) 所内対応者: 鈴木樹理

細菌やウイルスの感染において、病原体が産生する脂質分子あるいは脂質を含有した複合分子を標的とした感染防御応答が誘起されることが明らかになりつつある。研究代表者らはヒト病原体 (結核菌やエイズウイルスなど) が宿主生体内で産生する lipidic な免疫標的分子に対する T リンパ球応答の解析を行ってきた。しかし、一般的な免疫解析に有用な小動物であるマウスやラットはこの免疫システムを欠如しているため、その詳細な分子・細胞機序の解明にはヒトに類似した免疫システムを有する動物が不可欠である。そこで本研究では、アカゲザル末梢血単核球を用い、この免疫応答に関与する分子・細胞機序を明らかにするとともに、その制御法を確立することを目的とする。

まず、サル末梢血より精製した単球をマウス・ラットへと免疫した後、B 細胞を取り出し、ミエローマ細胞との融合を行った。これまでに約 4000 クローンのハイブリドーマを単離し、フローサイトメトリーによる一次スクリーニングから 270 クローンのサル単球特異的なモノクローナル抗体を選抜した。続いて、T リンパ球応答の阻害抗体を探す二次スクリーニングから 7 クローンのモノクローナル抗体を見出した。生化学解析による認識抗原の同定を進めた結果、この免疫応答に関わる未知の免疫分子や接着分子の候補を絞り込んだ。

#### D-13 霊長類を含む哺乳類の四肢骨形状構造の材料力学的性質と姿勢運動との関係

和田直己, 板本和仁, 後藤慈 (山口大), 藤田志歩 (鹿児島大) 所内対応者: 西村剛

四肢骨、特に肩甲骨の形状とロコモーションの関係を明らかにし、哺乳類の生息域の多様性とロコモーションの関係から、生息環境の生体におよび影響を明らかにするのが本研究課題の目的である。研究は筋・骨格系の解剖学的研究、ロコモーションの撮影データの運動学的研究を主として行われる。2011 年度までに霊長類を含めて約 70 種の哺乳類の肩甲骨を含めた骨格の CT 撮影、を行った。また肩甲骨の外形計測、周辺の筋についての調査を行った。有限要素法による応力の算出作業が工学系の研究者の協力を得て始まった。ロコモーションの撮影は主に動物園で行っている。動物の運動の展示を目指して設けられたサファリランドでは高速走行の撮影も可能である。ニホンザル、シカについては屋久島観察センターの利用を許可してもらい自然環境下のロコモーションを撮影した。哺乳類を理解することを目的しているため、さらに多くの解剖、運動学的作業が必要であるが、着実にデータは蓄積されている。

#### D-14 霊長類網膜および脳におけるオプシン発現部位の解析

七田芳則 (京都大・院理), 大内淑代 (徳島大・院ソシオテクノサイエンス), 山下高廣 (京都大・院理) 所内対応者: 中村克樹

ヒトを含む霊長類のゲノムには、網膜の視細胞に発現し視覚の分子基盤となる光受容タンパク質 (オプシン) 遺伝子以外にも、いくつかのオプシン遺伝子が確認されている。しかし、それらがどのような分子的性質を有し、どこに発現し、視覚以外のどのような生理機能に関わるか、については未知の部分が多い。

我々は本研究課題を開始する前に、非視覚機能を担うオプシン *Opn5* についてニワトリで解析を行い、紫外光感受性で網膜のアマクリン細胞・神経節細胞に発現することを見いだしていた。そこで本随時募集研究課題において、霊長類におけるこのオプシンの生理機能に迫るため、網膜における局在を明らかにすることを目的とした。マーモセットおよびアカゲザルの網膜に対して特異的抗体を用いた免疫染色実験を行ったところ、視細胞以外一部の神経細胞にシグナルを見いだすことに成功した。

#### D-15 頭部傷害指標提案に向けたスケーリング手法の開発

J Antona, 小野古志郎, 江島晋 (一般財団法人 日本自動車研究所) 所内対応者: 西村剛

A new method has been applied to develop a finite element model of the head-neck complex of a Macaque from medical images. The skull and the brain have been validated based on tissue and component experimental data from literature. The kinematics of the head under occipital impacts has been validated against a sub-set of head impact experiments carried out in the past at the Japan Automobile Research Institute. The validated model has been used to simulate 19 occipital impacts case-by-case. The correlation between mechanical parameters of the different brain organs at the simulated impacts and the occurrence of concussion in the experiments was analyzed. Stress in the brainstem showed significant correlation to concussion as recorded in the experimental data from the past. The developed model and the presented results constitute the first step towards the development of a tissue level injury criterion for human that is based on experimental animal data.

#### D-16 乾季におけるチャイロキツネザルの採食パターン: 果実食と葉食の異なる機能

佐藤宏樹 (京都大・アフリカ研) 所内対応者: 半谷吾郎

マダガスカル産霊長類のうち、キツネザル科 *Eulemur* 属の食性は、多くの観察研究および消化管構造から果実食であることが指摘されている。しかし、マダガスカル北西部の熱帯乾燥林に生息するチャイロキツネザルは、乾季後半に日中の果実食割合を大きく減らし、*Lissochilus rutenbergii* (ラン科) の草本を噛み締めて組織液を舐め取る行動に長時間を費やすことがこれまでの観察から明らかになっている。一方、夜間はこの葉を全く利用せず、果実を中心に採食する。この時期の結実木密度は他の季節と変わらない。日中の葉食と夜間の果実食の機能を探るた